Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Brosig

Untersuchungen zur Relation von Keim- und Leukocytenzahlen im Harn

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Abdul Rahman Naal
aus Aleppo

1970

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Brosig

Untersuchungen zur Relation von Keim- und Leukocytenzahlen im Harn

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Abdul Rahman Naal

aus Aleppo

Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x

Referant: Professor Dr. med. Arne-Andreas K o l l w i t z

Korreferent: Professor Dr. med. Bernhard S c h m i d t

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16. Juni 1970

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 1

A) Definition, Bedeutung und Diagnostik der Bakteriurie 4

B) Bedeutung der Leukocyturie und Erythrocyturie sowie der Proteinurie 13

C) Problemstellung 17

Eigene Untersuchungen

A) Methodik

1. Quantitative bzw. semiquantitative und qualitative Keimdiagnostik 18

a) Keimzahl- und Keimartbestimmung mittels Guß- und Ausstrichplatten

b) Gramfärbung

c) Nitrit-Test (Griess'sche Probe, Nitrit-Streifen)

2. Kammerzählung von Leukocyten und Erythrocyten im Harnsediment 20

3. Gesichtsfelderzählung 20

4. Laborbefunde (Eiweiß, Zucker, pH-Wert) 21

B) Ergebnisse

1. Bakteriologische Diagnostik 21

a) Keimzahl- und Keimartbestimmung

b) Grampräparat

c) Nitrit-Test

2. Zellzählung 23

a) Leukocyturie

b) Erythrocyturie

c) Korrelation zwischen Kammerzählung und Gesichtsfeldermethode

3. Laborbefunde 25

Diskussion 26

Zusammenfassung 33

Literatur 35

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0062

I. Einleitung

Die übliche Harnanalyse in Klinik und Praxis erstreckt sich zunächst auf einfache Untersuchungsmethoden wie Messung der 24-Stundenmenge, Bestimmung des pH-Wertes und des spezifischen Gewichtes, ferner auf den Nachweis von Eiweiß, Zucker, Aceton und Gallenfarbstoffen. Dazu kommt die mikroskopische Untersuchung des Harnsediments auf Formelemente und Bakterien: der Harn wird zentrifugiert und der Bodensatz auf einem Objektträger mit Deckglas bei mittlerer Vergrößerung untersucht.

Beim Vorliegen einer Bakteriurie oder Leukocyturie wird, vom allgemein steril entnommenen Harn (Katheter- oder Mittelstrahlharn), eine Kultur angesetzt und die Austestung auf Antibiotikaempfindlichkeit durchgeführt. Der Keimgehalt wird bakterioskopisch ermittelt und dabei meist nur grob geschätzt.

Diese diagnostischen Verfahren reichen offensichtlich zur Diagnose einer Pyelonephritis nicht immer aus. So fanden RAASCHOU (1948), JACKSON et al. (1955) und MAC DONALD et al. (1957), daß die chronische Pyelonephritis bei der Obduktion fünfmal häufiger als am Krankenbett diagnostiziert wird, und daß die Zahl der pyelonephritischen Schrumpfnieren größer ist als die der glomerulonephritischen (zit.n. RUPP, 1959).

Die Pyelonephritis ist heute eine weit verbreitete Krankheit und stellt, wie aus klinischen und autoptischen Sta-

tistiken hervorgeht, die weitaus häufigste Nierenkrankheit dar (GLOOR, 1967); so entfielen im Pathologischen Institut der Universität Basel von 1938-1963 4,6 % aller Autopsien auf Pyelonephritiden, wobei sich akute, rezidivierende und chronische Fälle zu etwa gleichen Teilen auf die Gesamtzahl verteilten. Während die akute Form der Pyelonephritis in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht wenig Schwierigkeiten bereitet, ist die chronische häufig symptomarm und weist oft nur unbedeutende Harnbefunde auf, die durch Schätzungen der Zell- und Keimausscheidung nicht als pathologisch erkannt werden und somit der rechtzeitigen Behandlung entgehen. Bekannt ist, daß ein Drittel der akuten Verlaufsformen in das chronische Stadium übergeht (KOLLWITZ, 1968). Auch gibt es sicher zahlreiche Fälle, bei denen durch Aszension eines rezidivierenden Harnwegsinfekts sich schleichend eine chronische Pyelonephritis entwickelt. Da Leukocyten und Erythrocyten sowie Kontaminationskeime auch im Harn Gesunder ausgeschieden werden, ist die Beurteilung der Leukocyturie, Erythrocyturie und Bakteriurie ein quantitatives Problem, das nur mit quantitativen Methoden gelöst werden kann. Während die Leukocyten- bzw. Erythrocytenzählung im Harnsediment als Ergänzung der üblichen grob geschätzten Sedimentbefunde in die Diagnostik von Klinik und Praxis Eingang gefunden hat, wird die quantitative Keimbestimmung, die

eine ebenso wichtige Untersuchung ist, bisher nur an wenigen Kliniken und kaum in der Praxis durchgeführt. Da die Probleme der Diagnose einer chronischen Pyelonephritis sich jedoch in der Praxis häufiger stellen als in der Klinik und die quantitativen Untersuchungsmethoden außerordentlich aufwendig sind, hat man in letzter Zeit Sedimentschätzung und Auszählung zu korrelieren versucht und statistisch ermittelt, welche Leukocyten- bzw. Erythrocytenzahl in zehn Gesichtsfeldern noch unverdächtig und welche bereits als pathologisch zu bewerten ist. So wurde von BROSIG et al. (1965) der Grenzwert mit sieben Leukocyten bzw. sieben Erythrocyten pro zehn Gesichtsfelder, entsprechend 6000 Leukocyten bzw. 5000 Erythrocyten pro ml Harn angegeben. Für die Keimzählung fehlen solche Korrelationen bisher. Um die Diagnostik der Pyelonephritis in der Praxis zu erleichtern und voranzutreiben, ist es deshalb Aufgabe dieser Arbeit, festzustellen, ob Korrelationen zwischen Keimzahl und Leukocyturie bestehen. Im Zusammenhang mit der Keimzahlbestimmung sollen an Hand unserer Korrelation die Untersuchungen von REISMANN (1965) über die Leukocytenausscheidung im Harn noch geprüft werden.

A) Definition, Bedeutung und Diagnostik der Bakteriurie

Da in den letzten Jahren die Keimzählung im Harn als diagnostisches Verfahren in zunehmendem Maße vorgeschlagen wurde und auch eine gewisse Verbreitung gefunden hat und die Keimzahl durchaus als wichtiges, sogar unabdingbares Kriterium für eine Harnwegsinfektion angesehen wird, soll auf den Begriff der Bakteriurie näher eingegangen werden.

Als Bakteriurie bezeichnete man bisher das Auftreten von Bakterien im Harn. Die Art der Keime wurde im gefärbten Ausstrichpräparat oder in der Kultur bestimmt und der Keimgehalt meist nur grob geschätzt. Als pathologisch, im Sinne eines Harnwegsinfektes, wurde die Bakteriurie meist nur dann angesprochen, wenn gleichzeitig eine Pyurie bestand. Viele Kliniker, wie Kellner, (zit.n. LINNEWEH, 1957) waren der Ansicht, daß es sich bei der sogenannten "Restbakteriurie" um eine harmlose Erscheinung handelt, die spontan verschwindet und auf antibakterielle Therapie nicht anspricht. Seitdem man aber festgestellt hat, daß die chronische Pyelonephritis sowie Restbakteriurie häufig mit geringer Keimausscheidung im Harn einhergehen können, verlor diese Ansicht ihre Gültigkeit. Bei der chronischen Pyelonephritis fanden sich nach EROD (1967) nur in ca. 50 % signifikante Keimzahlen, die restlichen 50 % wiesen gewöhnlich negative Harnkulturen auf.

Auch im Hinblick auf den quantitativen Erregernachweis im Harn hatte man sich früher mit Gradbezeichnungen, wie "vereinzelt, zahlreich, massenhaft" (bzw. +, ++, +++), begnügt. Mit dieser groben Nomenklatur wurden die als "vereinzelt" bezeichneten Bakterien für bedeutungslos gehalten, besonders, wenn auch die Leukocytenausscheidung geringer war. Diese Angaben "vereinzelt, zahlreich, massenhaft" können eigentlich nur noch als grobe Erstinformation dienen (HENZE, 1969) und sollten durch exakte Zählmethoden ersetzt werden. Heute ist man der Auffassung, daß es eine physiologische Bakteriurie nicht gibt (KIENITZ, 1966); demnach erscheint der Begriff einer "pathologischen Bakteriurie" irreführend. Auch sollte bei sekundärer Kontamination des Harns durch Urethralkeime oder Keime der äußeren Genitalien nicht von einer Bakteriurie gesprochen werden. Bakterien im Harntrakt proximal des Blasensphinkters sind stets pathologisch, da Nierenbecken, Ureteren und Harnblase nach allgemeiner Auffassung steril sind (KASS, 1956). Man sollte deshalb von einer Bakteriurie nur dann sprechen, wenn die im Harn gefundenen Bakterien mit Sicherheit aus dem Harntrakt oberhalb der Urethra stammen. Auf diese Tatsache haben Untersuchungen mit suprapubischen Blasenpunktionen hingewiesen (GOLDBERG et al., 1965).

Seitdem sich die quantitative Keimdiagnostik als relativ einfaches Mittel zur Erfassung von Harnwegsinfektionen

durchgesetzt hat, fand man bei der Durchuntersuchung verschiedenster Kollektive immer wieder Personen mit Bakteriurien ohne sichtbare Symptomatik des Harntraktes, die von KASS (1956) als "Asymptomatische Bakteriurie" bezeichnet wurde; sie kommt bei gesunden männlichen Personen zwischen 0-2 %, bei gesunden weiblichen Personen zwischen o,37-19 % vor. Bei Schwangeren tritt sie in einer Häufigkeit zwischen 5-8 % auf (HIRSCH u. BLAY, 1965). Im Laufe der Schwangerschaft oder im Wochenbett entstehen bei 20-60 % dieser Schwangeren klinisch manifeste Harnwegsinfektionen, die zu gehäuften Schwangerschaftskomplikationen, wie Frühgeburten, perinataler Sterblichkeit und vermehrtem Mekoniumabgang führen. Nach HIRSCH (1966) handelt es sich bei der asymptomatischen Bakteriurie um eine echte Infektion des Harntraktes, die in etwa 70-90 % mit einer Leukocyturie als Ausdruck der Körperabwehrreaktion gegen die Infektion einhergeht.

Bei Entzündungen im Bereich des Urogenitalsystems sind mit Ausnahme der Enterokokken und ß-hämolytischen Streptokokken praktisch nur gramnegative Stäbchen nachweisbar. Bei den Erstinfektionen der ableitenden Harnwege steht an erster Stelle Escherichia coli, gefolgt von Proteus, Klebsiellen und Pyozyaneusbakterien. Suprapubische Blasenpunktionen ergaben, daß etwa 95 % aller unkomplizierten Harnwegsinfektionen Monoinfektionen sind (GOLDBERG et al., 1965). Mischinfektionen findet man bei

chronischen Infektionen, ferner bei Patienten mit Steinen, Fisteln oder Mißbildungen des Harntraktes. Befunde von Staphylococcus albus, Staphylococcus aureus, Pseudodiphtheriebakterien, vergrünenden Streptokokken und Neisserien sprechen mit großer Regelmäßigkeit für eine Verunreinigung von seiten der vorderen Harnröhre. Nach HIRSCH u. BLAY (1965) waren im kontaminierten Harn in 93 % mehrere Keimarten zu finden. Da die oben genannten Erreger von Harnwegsinfektionen auch an der vorderen Harnröhre und auf den Genitalien vorkommen, führt die langgewohnte bakteriologische Harnuntersuchung oft in die Irre, auch deswegen, weil der Harn als vorzüglicher Nährboden für viele Keimarten gilt und einige Stunden bis zur Anlegung der Kulturen genügen, um wenige Keime anzureichern. Auf Grund dessen kann man heute eine echte, gewöhnlich mit hohen Keimzahlen einhergehende Bakteriurie bzw. eine solche mit nicht signifikanten Keimzahlen von einer durch sekundäre Verunreinigung bedingten Bakteriurie nur mit Hilfe der Keimzählung im Harn in Verbindung mit der qualitativen Keimanalyse unterscheiden. Nach ZAPP et al. (1961) ist allerdings eine Unterscheidung zwischen Verunreinigung und echtem Erregerbefund mit Hilfe der sogenannten "Dreierkultur" leicht möglich; hierunter wird die dreimalige Harnentnahme und bakteriologische Untersuchung auf verschiedenen Nährböden an ein und demselben Tage verstanden. Während Begleitflora oder Verunreinigung

wechseln, geben diese in kurzen Zeitabständen wiederholten Kulturen anhand der Konstanz einer nachweisbaren Keimart einen Hinweis auf den ursprünglichen Erreger.

Als erster führte KLEINSCHMIDT im Jahre 1921 Koloniezählungen durch und bewies, daß bei einer Verunreinigung des Harns nur wenige Keime wachsen; er hielt Keimzahlen bei nierengesunden Kindern von über 10 Keimen pro ml Harn für pathologisch (zit.n. RUPP, 1959). 1956 setzten SANFORD et al. bei Kindern die Zahl 1000 Keime pro ml Harn als niedrigsten Grenzwert für die Diagnose einer Bakteriurie fest. KASS (1956) erbrachte den Beweis, daß sich im frisch gelassenen Morgenharn bei entzündlichen Prozessen mit großer Regelmäßigkeit mehr als 10^5 Keime pro ml, vielfach aber bis zu einigen Millionen pro ml befinden. Keimzahlen unter 10^4 seien die Folge einer sekundären Verunreinigung bei der Harngewinnung; dies gilt sowohl für Katheter- als auch für Strahlharn. Keimzahlen zwischen 10^4 - 10^5 pro ml werden interessanterweise selten beobachtet. Als Grenze zwischen signifikanter Bakteriurie und Kontamination gab KASS bei Erwachsenen die Koloniezahl 10^5 pro ml an. Eine Koloniezahl von mehr als 10^5 pro ml sei charakteristisch für Harnwegsinfektionen. Dieser Grenzwert wurde später von vielen Autoren bestätigt und angewandt (BOSHELL u. SANFORD, 1958; JACKSON et al., 1958; MERRITT u. SANFORD ,

1958; VEJLSGAARD, 1965). 1959 stellte RUPP im Katheterharn bei gesunden Jungen in 81 - 85 % und bei gesunden Mädchen in 71 - 74,5 % Keimzahlen von unter 10 Keimen pro ml fest. PRYLES et al. hatten 1959 bei Untersuchungen von Spontan- und Katheterharn bis 12 Jahre alter Mädchen nur in 2 Fällen Keimzahlen von über 1000 pro ml sowie 1961 bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu 2 Jahren in einem Drittel der Fälle Keimzahlen über 1000 pro ml mit einem Höchstwert von 32.400 Keimen pro ml gefunden (zit.n. LÜDERS, 1961).

Zur Keimzählung wurde die von KRAUS (1904) angegebene Ausgußplattenmethode erstmals von KLEINSCHMIDT 1921 angewandt (zit.n. RUPP, 1959). Später wurde dieses Gußplattenverfahren zur quantitativen Keimdiagnostik von zahlreichen Autoren wie SANFORD et al. (1956), LINNEWEH (1957), RUPP (1959), PRYLES (1960) und LÜDERS (1961) übernommen.

Schon immer war man bemüht, sich neben dem recht aufwendigen Verfahren der Keimzählung einfacherer Hilfsmethoden für das kleinere Krankenhaus oder die ärztliche Praxis zu bedienen. So führte WELTMANN 1922 die Probe nach Griess-Ilosvay, mit deren Hilfe die zur Reduktion von Nitrat zu Nitrit befähigten Keime wie Escherichia coli, Staphylokokken, Enterokokken, Aerobacter und Proteae nachgewiesen werden können, in die klinische Diagnostik

ein. Vor einigen Jahren wurde diese Probe für die Diagnostik der Pyelonephritis wieder aufgegriffen. Umfangreiche Erfahrungen zeigten, daß bei signifikanter Bakteriurie (10^5 Keime pro ml) in etwa 45 - 80 % der Fälle ein positiver Ausfall des Tests erwartet werden kann (HIRSCH u. BLAY, 1965; FUCHS u. GUTENSOHN, 1967). Neuerdings werden infolge der Einfachheit, Haltbarkeit und Schnelligkeit sogenannte "Teststreifen" verwendet, die eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Griess'schen Reagenz ergeben.

Weiterhin sei die von SIMMONS (1962) für die Harndiagnostik empfohlene TTC- (Triphenyltetrazoliumchlorid-) Probe als orientierender Test zum Nachweis einer echten Bakteriurie erwähnt, die aber eine große Fehlerbreite zu haben scheint (zit.n. HUBMANN, 1965). Das TTC wird hierbei durch Anwesenheit signifikanter Keimzahlen, nach einer Bebrütungszeit von 4- 6 Stunden bei 37° C, zu einem roten Farbstoff (Formazon) reduziert. Nach HIRSCH u. BLAY (1965) und LINZEMEIER (1967) beträgt die Übereinstimmung dieser Methode mit der Gußplattenmethode 80 - 94 %; in 10 - 14 % der Fälle versagt die Reaktion jedoch trotz signifikanter Bakteriurie und in 4 - 8 % führt diese Probe zu einem falschen positiven Resultat. Wegen der Unzuverlässigkeit haben wir diesen Test bei unseren Untersuchungen nicht berücksichtigt.

Schon POSNER (1911) und SAHLI (192o) stellten die Bedeutung eines gramgefärbten Ausstrichpräparates als Ergänzung des Kulturverfahrens für die bakteriologische Harnuntersuchung heraus.(zit.n. RUPP, 1959). KASS (1956) kam zu der bemerkenswerten Feststellung, daß der Nachweis von Bakterien im Grampräparat immer auf signifikante Keimzahlen (über 10^5 K/ml) hinweist. So konnten RUPP (1959) und LÜDERS (1966) bei Keimzahlen von über 10^6 pro ml in 90 - 98 % Bakterien im gefärbten Ausstrichpräparat nachweisen.

Neben dem Grampräparat, der Griess'schen Probe und dem TTC-Test wurden in den letzten Jahren von zahlreichen Autoren verschiedene sogenannte "Semiquantitative Methoden" für die Routinediagnostik von Harnwegsinfektionen herausgestellt: die Papierstreifenmethode, die Tropfmethode und besonders die 1963 von McGEACHIE u. KENNEDY eingeführte und von zahlreichen Untersuchern wie HIRSCH u. BLAY (1965) und LÜDERS (1963) verwendete Kreuzstrichmethode: eine geformte Öse (innerer Durchmesser 2,3-3,5 mm) voll Harn wird in Form eines Streifens ausgestrichen und der aufgetragene Harn in vier Streifen, die sich jeweils im rechten Winkel überkreuzen, verdünnt (Abb. 1). Zwischen jedem Streifen wird die Platinöse ausgeglüht. Wachstum auf Feld I und II bedeutet weniger als 10^5 Keime pro ml, auf den Feldern I-III oder I-IV mehr als 10^5 Keime pro ml.

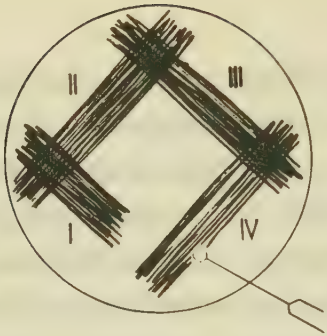

Abb. 1. Schema der sog. Kreuzstrichmethode. (Aus: HIRSCH, H. A., E. BLAY: Münch. med. Wschr. 107 [1965] 384)

Es handelt sich bei diesen semiquantitativen Methoden um Oberflächenkulturen, die quantitative und qualitative bakteriologische Befunde kombinieren, die Schätzung der Keimzahlen für jede der vorkommenden Keimarten erlauben und gleichzeitig der Isolierung der Keime für die weitere Differenzierung und Resistenzbestimmung dienen. Obwohl die Keimzahlen nur größenordnungsgemäß ermittelt werden können, genügen diese wenig aufwendigen Methoden im allgemeinen für die Routinediagnostik. In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, daß zwischen der quantitativen und der semiquantitativen Methode eine gute Relation besteht. Sie betrug nach LÜDERS (1963) 90 % und nach HIRSCH u. BLAY (1965) 95,5 %.

B) Bedeutung der Leukocyturie und Erythrocyturie sowie der Proteinurie

Die übliche klinische Harnuntersuchung erfaßt neben der Bestimmung von pH-Wert und spezifischem Gewicht den Nachweis von Leukocyten, Erythrocyten und Eiweiß. Üblicherweise wird der Grad der Leukocyten- und Erythrocytenausscheidung nur grob beurteilt. Bereits 1911 wiesen POSNER et al. die Ungenauigkeit und Unzuverlässigkeit der einfachen Routineuntersuchung des Harnsediments nach, empfahlen die Zählung der Formelemente im Nativharn mit Hilfe von Blutkörperchenzählkammern und gaben verschiedene Methoden zur quantitativen Untersuchung der Formelemente an (zit. n. RUPP, 1959). 1926 veröffentlichte ADDIS Untersuchungsergebnisse, nach denen Leukocyten und Erythrocyten auch im Harn Gesunder ausgeschieden werden undmit Hilfe des sogenannten"Addiscounts" die Anzahl der zellulären Elemente im Sediment einer über 12 bzw. 24 Stunden gesammelten Harnportion ermittelt werden kann. Später vereinfachten zahlreiche Untersucher, wie KERP et al. (1956) die Addismethode, indem sie die Sammelzeit verkürzten und die Zellzahlen pro Minute angaben. Die einfache Methode der Kammerzählung des gut geschüttelten, unzentrifugierten Harns wurde von BLOCK u. NYUN (1916) angegeben und erstmals von DUKES (1928) bei Männern und Frauen angewandt;

er bezeichnete Zahlen von unter 10 Leukocyten pro mm^3 als normal (zit.n. STANSFELD u. WEBB, 1953). Erst 1953/54 wurde diese Methode von STANSFELD u. WEBB aufgegriffen. Sie führten Untersuchungen des Nativharns von nierengesunden Kindern und Kindern mit chronischer Pyelonephritis durch und stellten bei 98 % der Spontan- und Katheterharne von Knaben und 84 % der Katheterharne von Mädchen ähnliche Zellzahlen pro Volumeneinheit fest; 16 % der Mädchen hatten im Spontanharn, bedingt durch Verunreinigung aus Urethra und Vulva, höhere Werte. RUPP (1959) bestätigte die Angaben POSNERS über die Leukocyturie durch Vergleichsuntersuchungen an gesunden und nierenkranken Kindern mit üblichen und neueren quantitativen Methoden. Nach statistischer Auswertung der Ergebnisse stellte er bei der Sedimentmethode eine Fehlbreite von 100 % und bei der Kammerzählmethode dagegen eine solche von weniger als 10 % fest. Die Leukocytenzahlen wurden im frischen unzentrifugierten Katheterharn nierengesunder Jungen in 97 % maximal mit 10 Leukocyten pro ml, bei Mädchen in 93 % zwischen 0 und 10 Leukocyten pro ml angegeben. In neueren Untersuchungen zum normalen Harnsediment (BROSIG et al., 1965) lagen bei Erwachsenen die Grenzwerte zwischen physiologischer und pathologischer Leukocyturie bzw. Erythrocyturie bei 6000 L/ml bzw. 5000 E/ml; im allgemeinen wird von einer Pyurie gesprochen, wenn bei der Verwendung von zentrifugiertem Mittelstrahlharn bei mittlerer Vergrößerung (270fach)

mehr als 7 Leukocyten pro zehn Gesichtsfelder beobachtet werden. Mehr als fünf Leukocyten pro Gesichtsfeld im Nativharn lassen den ersten Verdacht auf eine Pyelonephritis aufkommen (FUCHS, 1967). Die Leukocyten stellen nach FUCHS (1967) allerdings keine spezifischen Elemente der Pyelonephritis dar, es sei falsch, sich nur auf die Leukocytenzahl als Aktivitätszeichen zu beziehen. So kann man sich täuschen, wenn der Patient z.B. eine Prostatitis oder Urethritis hat. Auch LAMPEN (1963) stellt den Nachweis von Leukocytenzylindern im Nativharn in den Vordergrund, die bei der Pyelonephritis in mehr als 80 % vorkommen. KLEINSCHMIDT (1967) ist jedoch der Meinung, daß die quantitative Bestimmung der Leukocyten, neben der Analyse pathogener Erreger sowie der Keimzählung, in die erste Kategorie der Untersuchungsverfahren eingeordnet werden muss.

Die gemeinsame zahlenmäßige Bestimmung von Bakterien, Leukocyten und Erythrocyten in Verbindung mit dem Grad der Eiweißausscheidung im Harn gibt einen wesentlichen Hinweis auf die Art der vorliegenden Nierenerkrankung. Bei der chronischen Pyelonephritis z.B. überwiegen die Leukocyten gegenüber den Erythrocyten; hierbei liegt meist eine Bakteriurie und eine geringe Proteinurie vor. So fand BROD (1967) bei einem Krankengut von 421 Patienten mit chronischer Pyelonephritis in 75 % ein Überwiegen der Leukocyten gegenüber den Erythrocyten; die gleichzeitige Ausscheidung von vielen Leukocyten und

Erythrocyten stellt eine absolute Ausnahme dar. Umgekehrte Verhältnisse herrschen bei der chronischen Glomerulonephritis, wobei eine starke Proteinurie und Erythrocyturie für diese Erkrankung pathognomonisch sind.

Eine sogenannte "sterile Pyurie", meist mit einer vermehrten Erythrocyturie vergesellschaftet, ist auf eine Nierentuberkulose sehr verdächtig; auch an eine Trichomonadeninfektion muß gedacht werden (HUBMANN, 1967). Selbst die Proteinurie, die bei Nieren- und Harnwegserkrankungen keineswegs obligat vorkommt, kann ganz minimal sein oder sogar fehlen. Deshalb darf bei negativem Ausfall der Eiweißprobe im Harn eine derartige Erkrankung nicht ausgeschlossen werden. BROD (1967) bestätigt die Tatsache, daß bei inaktiven Pyelonephritiden die Proteinausscheidung sehr gering ist. Sie beträgt in ca. 5 - 10 % der Fälle gewöhnlich nicht mehr als 1 g/die, sehr selten mehr als 2 g. Selbst im normalen Harn werden täglich Eiweißmengen von 5 bis 10 mg eliminiert (KLEINSCHMIDT, 1967). FUCHS (1967) fand in etwa 80 % der 286 Patienten mit signifikanter Bakteriurie eine positive Eiweißprobe; von diesen Patienten hatten nur etwa 10 % eine Proteinurie von mehr als 2 ‰ Esbach. Diese ist allerdings für die chronische Pyelonephritis im Gegensatz zur chronischen Glomerulonephritis nicht pathognomonisch, denn sie entsteht überwiegend durch die vermehrt ausgeschiedenen Leukocyten.

C) Problemstellung

Aus diesem Überblick ist zu entnehmen, daß die sorgfältige quantitative bzw. semiquantitative Untersuchung des Harns auf Leukocyten und Bakterien für die Erfassung und Behandlung der Harnwegsinfektionen unentbehrlich ist. Wichtig dabei ist jedoch die Feststellung von normalen Grenzbereichen für die Leukocyturie und Bakteriurie,um damit weniger eindrucksvolle Veränderungen symptomarmer chronisch entzündlicher Prozesse als pathologisch zu erkennen.
Wegen der Mannigfaltigkeit der Methoden und Untersuchungstechniken sowie der differierenden Ergebnisse anderer Autoren führten wir Vergleichsuntersuchungen an Probanden mit und ohne Harnwegsinfektion durch, bestimmten und verglichen den Bakterien- und Zellgehalt im Harn jeweils quantitativ und semiquantitativ (Gramfärbung, Nitrit-Test). Insbesondere beschäftigten wir uns damit, eine Korrelation zwischen Keimzahlen und Zellzahlen zu finden.

II. Eigene Untersuchungen

A) Methodik

Untersucht wurden Harnproben von Personal und Patienten der Urologischen Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend. Die bakteriologischen Untersuchungen wurden im Medizinaluntersuchungsamt II, Berlin-Charlottenburg (Ltd. Med. Dir. Dr. Henze) durchgeführt. Zur Untersuchung gelangten insgesamt 128 Männer im Alter von 14 bis 68 Jahren. 106 dieser Personen waren urologisch als gesund anzusehen und hatten vorher keine Antibiotika erhalten. Bei 22 Probanden im Alter von 23 bis 68 Jahren lag klinisch eine manifeste Harnwegsinfektion vor.
Nach Errechnung der Mittelwerte von Zell- und Keimzahlen wurde die Standardabweichung σ nach der Formel

$$\sigma = \frac{1}{N - 1} \left(S(X^2) - \bar{X} S(X) \right)$$

ermittelt, wobei N = die Gesamtzahl der Einzelwerte X, $\bar{X}$ = der arithmetische Mittelwert und S = das Summierungszeichen bedeuten.

1. Quantitative bzw. semiquantitative u. qualitative Keimdiagnostik

a) Keimzahl- und Keimartbestimmung mittels Guß- und Ausstrichplatten

Zur quantitativen Keimdiagnostik wurde ausschließlich Morgenharn und zwar sog. Mittelstrahlharn verwandt. Vor Anlage der Harnkultur wurden die gesammelten Harnproben maximal bis zu vier Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Der Untersuchungsgang folgte dem von LÜDERS (1963) angegebenen und von uns nur geringfügig modifizierten Plattengußverfahren. Zur Koloniezählung legten wir für jede Harnuntersuchung drei Gußplatten an. In die eine leere Petri-Schale wurden 0,5 ml eines unzentrifugierten gut geschüttelten Harns und in die zweite wie in die dritte je 1,0 ml

einer Harnverdünnung von 1:10 bzw. 1:100 gegeben. Die Verdünnung wurde vorher im Erlenmeyer-Kolben durch Mischung von 1,0 ml Harn mit 9,0 ml Nährbouillon und weiterer Mischung von 1,0 dieser Verdünnung 1:10 mit 9,0 ml Nährbouillon hergestellt. Die vorbereiteten Petrischalen wurden mit je 10-12 ml verflüssigtem und auf 45 bis 50° C abgekühlten Agar beschickt. Dabei wurde durch rotierende Bewegungen der Petrischalen für eine gute Durchmischung von Harn und Agar gesorgt. (Wir verwandten einen 1 %igen Traubenzuckeragar.) Die Gußplatten kamen nach dem Erstarren für 24 bis 48 Stunden in den Brutschrank bei einer Temperatur von 37° C; bereits nach 24 Stunden wurden sie kontrolliert; die endgültige Koloniezählung erfolgte nach 48 stündiger Bebrütung. Zum Auszählen der Kolonien wurden die Platten auf eine von unten beleuchtete und mit einer Quadrateinteilung versehenen Mattscheibe gesetzt. Je nach Dichte des Wachstums zählten wir entweder die ganze Fläche oder nur einzelne Quadrate aus. Durch entsprechende Multiplikation wurde die Koloniezahl pro ml Harn ermittelt. Zur qualitativen Keimdiagnostik wurden 10 ml Harn bei 3000 U/min zentrifugiert und vom Sediment mittels sterilen Glasspatels die üblichen Nährmedien - Blutplatte, Endoplatte, Traubenzuckerbouillon - beimpft.

b) Gramfärbung

Von dem gewonnenen Harnsediment wurde ein Ausstrichpräparat angefertigt und nach Gram gefärbt.

c) Nitrit-Test (Griess'sche Probe, Nitur-Streifen)

Bei allen Harnproben wurde der Nitrit-Test mittels "Nitur-Streifens" (Boehringer/Mannheim) und Nitrit-Reagenz nach Gries-Ilosvay durchgeführt. Der Untersuchungsgang folgte der von FUCHS u. GUTENSOHN (1967) angegebenen Methode: 2 ml frisch gelassenen Harns wurden in ein

Reagenzglas gegeben und mit 2 ml Nitrit-Reagenz versetzt. Eine innerhalb weniger Sekunden auftretende beständige Rotfärbung der Lösung zeigt einen positiven Befund an.

2. Kammerzählung von Leukocyten und Erythrocyten im Harnsediment

Zur Zellzählung wurde der Mittelstrahlharn baldmöglichst verarbeitet. Der Untersuchungsgang folgte der von BROSIG et al. (1965) angegebenen Zählmethode: Von der gut geschüttelten Harnprobe wurden 10 ml in ein Spitzröhrchen gegeben. Die Ausschleuderung erfolgte bei einem Rotationsabstand von 10 cm und einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 3000 U/min fünf Minuten lang. Ohne das Sediment aufzuwirbeln wurden 9 ml des Überstandes abpipettiert und im verbliebenen 1 ml Harn das Sediment homogen verteilt. Anschließend wurden mit je einem Tropfen dieser Suspension beide Zählfelder der Neubauer-Doppelkammer beschickt, und der Inhalt über fünf zusammenhängende Großquadranten von je 1/10 mm^3 ausgezählt. Von jeder Harnprobe wurden zwei Kammerfüllungen untersucht.

3. Gesichtsfelderzählung im Harnsediment

Für die von jeder Harnprobe durchgeführte Felderzählung wurden 10 ml Harn in einem einfachen Spitzröhrchen fünf Minuten lang bei 3000 U/min zentrifugiert, der Überstand abgegossen, das Sediment im verbliebenen Tropfen suspendiert und auf einem Objektträger mit Deckglas bei 270-facher Vergrößerung mikroskopisch untersucht. Anschließend

erfolgte die Auszählung von jeweils 10 Gesichtsfeldern.

4. Laborbefunde (Eiweiß, Zucker, pH-Wert)

Bei jeder normalen Harnprobe bestimmten wir den pH-Wert mittels "Universal- bzw. Spezial-Indikatorpapier"(Merck). Die Harnuntersuchung auf Zucker erfolgte mit Hilfe des "Combur-Teststreifens" (Boehringer/Mannheim) bzw. der Nylander'schen Probe. Die Eiweißausscheidung wurde mittels Sulfosalizylsäure-Probe nachgewiesen.

B) Ergebnisse

1. Bakteriologische Diagnostik

a) Keimzahl und Keimartbestimmung

4 der 106 männlichen Probanden mußten wegen pathologischer Sedimentbefunde ausgeschieden werden. Von den verbliebenen 102 gesunden Probanden waren in 14 Fällen (13,7 %) die Harnproben keimfrei. Die Koloniezahl der keimhaltigen 88 Proben lag in 86,4 % bei 1000 Keimen pro ml und weniger und in 13,6 % bei mehr als 1000 Keimen pro ml mit einem Maximalwert von 16.500 K/ml. Der Mittelwert der keimhaltigen 88 Proben betrug 743 K/ml mit einer Standardabweichung von 2060 K/ml.

Der Gesamtmittelwert (102 Fälle) lag bei 658 K/ml. Die altersmäßige Aufgliederung zeigte eine vermehrte Keimausscheidung bei Jüngeren sowie älteren Menschen (Abb.2). Bei 39 der 88 keimhaltigen Harnproben blieben die vom

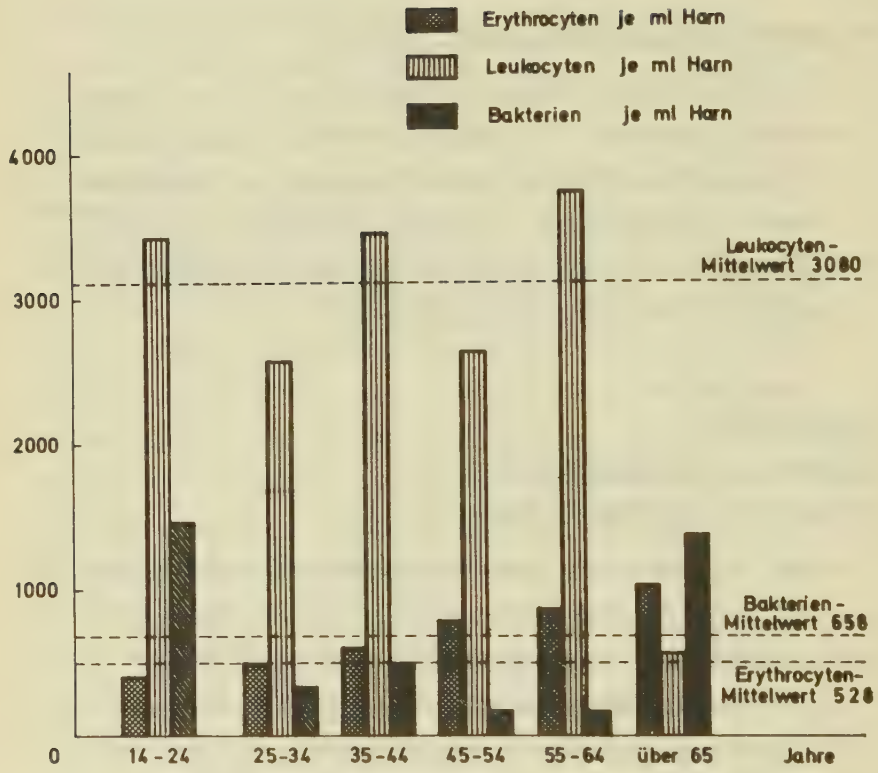

Abb.: 2 Altersmäßige Aufgliederung der Erythrocyten-, Leukocyten-, und Bakterienausscheidung im Harn Gesunder. (102 Fälle)

Sediment ausgestrichenen Blut- und Endoplatten steril (Mittelwert der entsprechenden Proben: 67 Keime pro ml); erst nach Anreicherung in Nährbouillon konnte die qualitative Keimdiagnostik dieser Harnproben mit niedrigen Koloniezahlen ermittelt werden.

Bei den 88 keimhaltigen Harnproben fanden sich in 29,5 % Mono- und in 70,5 % Mischkulturen. Staphylococcus albus war signifikant der häufigste Keim. An zweiter Stelle standen die Sarcinen, gefolgt von vergrünenden Streptokokken, Streptococcus faecalis (Enterokokken), Pseudodiphtheriebakterien, Gaffkyen, Staphylococcus aureus, Escherichia coli und in wenigen Fällen von Coliformen Stäbchen, Proteus und grampositiven Stäbchen sowie ein einziges Mal von Aerobacter aerogenes.

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der Keimarten bei Mittelstrahlharnen mit Verunreinigung von seiten der Harnröhre und äußeren Genitalien.

Als Mischkulturen aus zwei und mehr Keimarten fanden wir am häufigsten Staphylococcus albus, Sarcine und Corynebakterien. Letzteren folgten dann in abnehmender Zahl vergrünende Streptokokken, Enterokokken, Escherichia coli und Staphylococcus aureus (Abb. 3).

Bereits nach 24-stündiger Bebrütung kam es auf den Nährplatten der pathologischen Harnproben zu einem massiven Keimwachstum. Die Keimzahlen lagen bei 91 % (20 Fälle) weit über 10^5 Keimen pro ml. Die restlichen zwei Fälle wiesen Keimzahlen von 20.000 und 40.000 auf. Bei diesen

Tab. 1 Häufigkeit der Keimarten bei Mittelstrahlharnen mit Verunreinigungen

	Kontaminationen ($< 10^4$ Keime / ml) %
Staphylococcus albus	68
Staphylococcus citreus	2,3
Sarcinen	26
Gaffkyen	14
Staphylococcus aureus	10
Neisserien	3,4
Escherichia coli	10
Proteusarten	3,4
Aerobacter aerogenes	1,1
Coliforme Stäbchen	8
Corynebakterien	16
Enterokokken	17
Andere Streptokokken	21
Grampositive Stäbchen	3,4
Pilze	10
Sporenträger	3,4

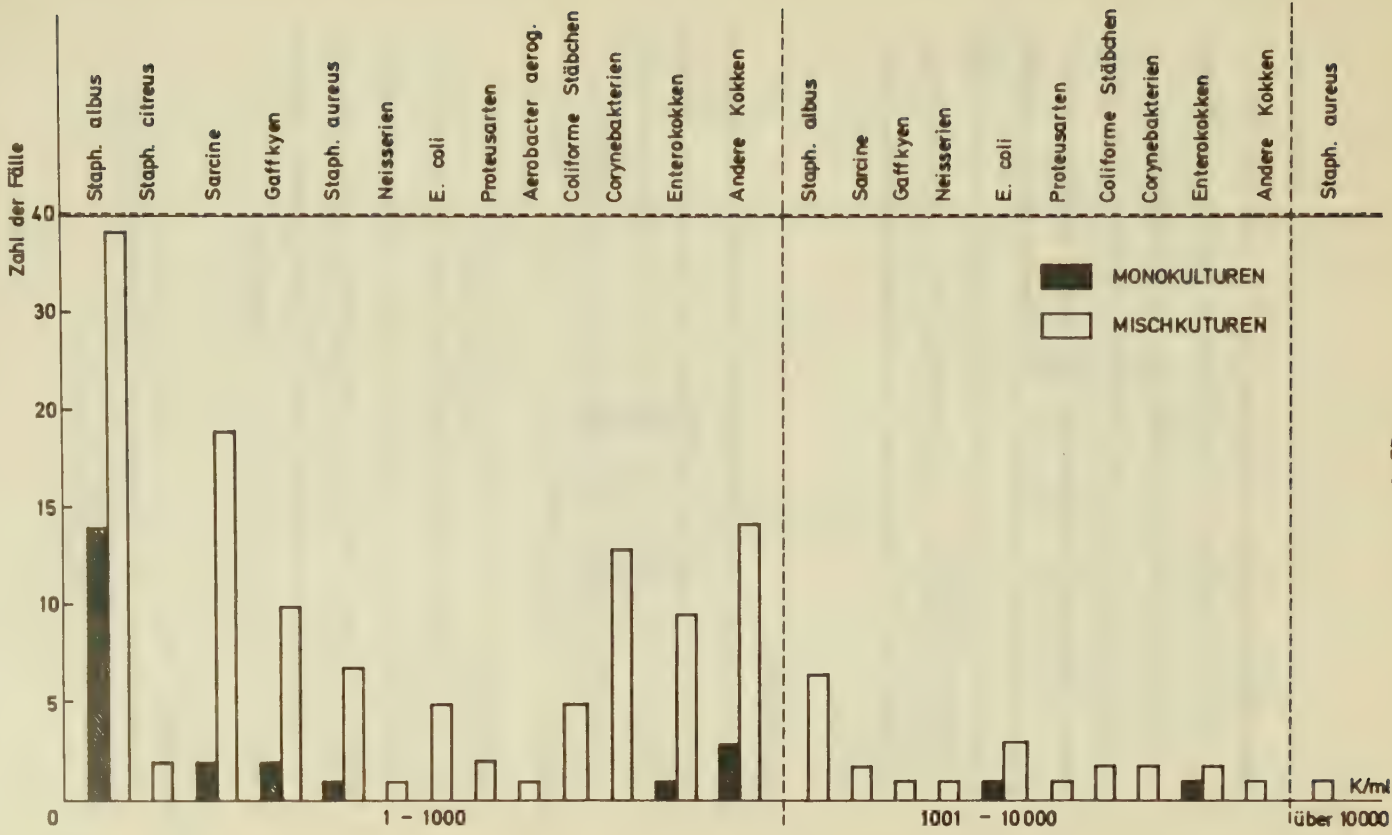

Abb.: 3 Verteilung von Mono- u. Mischkulturen der normalen Harnproben in den verschiedenen Keimzahlbereichen (88 Fälle)

pathologischen Harnproben handelte es sich ausschließlich um gramnegative Bakterien, die in etwa der Hälfte der Fälle als Reinkulturen vorlagen. Proteus und Escherichia coli waren signifikant die häufigsten Keime. Alsdann folgten Coliforme Stäbchen und Aerobacter aerogenes. Pseudomonas pyocyanea und Staphylococcus aureus kamen jeweils nur einmal vor. Als Mischkulturen aus zwei Keimarten fanden wir am häufigsten Proteus und Coliforme Stäbchen. Abbildung 4 unterrichtet über die Verteilung von Mono- und Mischkulturen der 22 pathologischen Harnproben.

b) Grampräparat

Im Grampräparat des Harnsediments konnten bei Keimzahlen von 0- 1000 Keimen pro ml keine, bei Keimzahlen zwischen 10^3 und 10^5 Keimen pro ml nur in drei Fällen und bei Zahlen über 10^5 Keimen pro ml in 85 % (17 von 20 Fällen) Bakterien nachgewiesen werden.

c) Nitrit-Test

Bei allen normalen Harnproben (102 Fälle) war die Griess' sche Probe bzw. der Nitrit-Test mittels Nitrit-Streifens negativ ausgefallen. Die 20 Harnproben, deren Keimzahlen im signifikanten Bereich (über 10^5 K/ml) lagen, zeigten in 85 % (17 Fälle) eine positive Reaktion.

2. Zellzählung

Die Leukocyten und Erythrocyten der Harnproben wurden in der Neubauer-Doppelkammer gezählt.

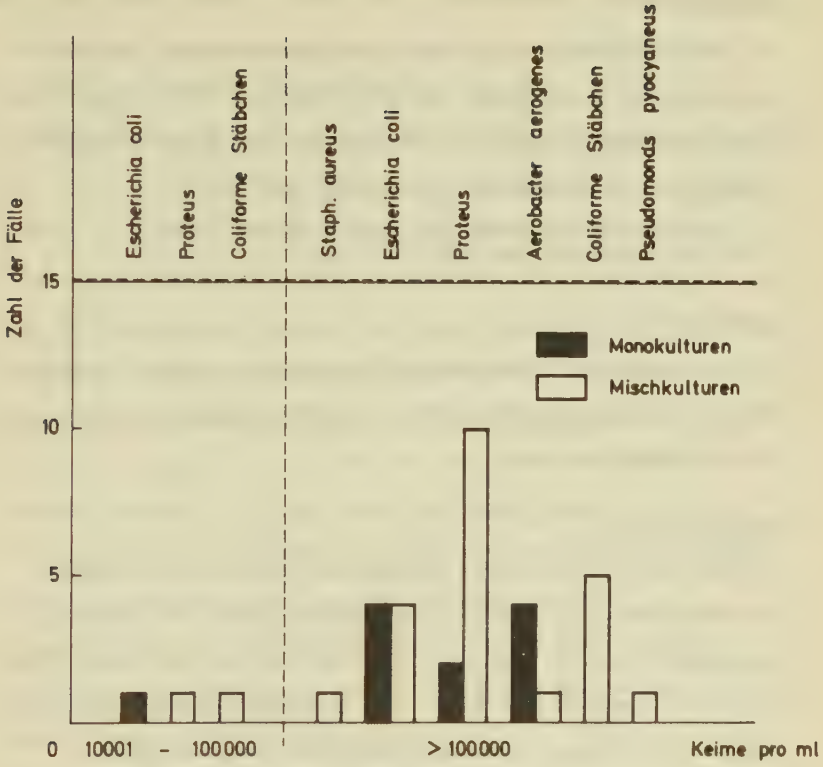

Abb.: 4 Verteilung von Mono-und Mischkulturen der pathologischen Harnproben (22 Fälle)

a) Leukocyturie

Von den 102 gesunden Probanden fanden sich nur in zwei Fällen keine Leukocyten. Bei den übrigen Fällen lagen die Leukocytenzahlen unter 10.000 pro ml. 88 % der Probanden hatten Leukocytenzahlen unter 6000 pro ml.

Der Gesamtmittelwert betrug 3080 L/ml mit einer Standardabweichung von 2382 L / ml.
Die Einordnung in Altersgruppen (Abb. 2) ergab keine Besonderheiten.

Alle 22 pathologischen Harnproben wiesen mittels Kammerzählung Leukocytenzahlen über 17.000 l/ml und in 82 % über 70.000 L/ml auf.

b) Erythrocyturie

In fünf der 102 normalen Harnproben fanden sich keine Erythrocyten. Bei den übrigen Fällen lagen die Erythrocytenzahlen in 99 % unter 4100 E/ml und nur in einem einzigen Fall bei 10.400 E/ml. Der Gesamtmittelwert betrug 528 E/ml mit einer Standardabweichung von 844 E/ml.
Die Aufgliederung in Altersgruppen (Abb. 2) zeigte eine geringe Zunahme der Erythrocytenausscheidung mit steigendem Alter.

c) Korrelation zwischen Kammerzählung und Gesichtsfeldzählung

Die korrelierende Gesichtsfeldermethode der 102 Harnproben, deren Leukocytenzahlen bei der Kammerzählung unter 10.000 L/ml lagen (Mittelwert 3080 L/ml), ergab in 95 % (97 Fälle) Leukocytenzahlen von 10 L und weniger pro zehn Gesichtsfelder. Der Gesamtmittelwert betrug 4,6 L pro zehn Gesichtsfelder.

88 % der 102 Proben, deren Leukocytenzahlen unter 6000 L/ml lagen, wiesen Werte von 0 - 7 L pro zehn Gesichtsfelder auf. Bei Leukocytenzahlen zwischen 17.000 - 70.000 pro ml (4 Fälle) konnten 15 - 38 Leukocyten pro zehn Gesichtsfelder gezählt werden. Bei Leukocytenzahlen über 70.000 (18 Fälle) waren die Leukocyten im Gesichtsfeld meist unzählbar.

Die 101 Harnproben, deren Erythrocytenzahlen bei der Kammerzählung zwischen 0 - 4100 E/ml lagen, wiesen mittels Gesichtsfeldermethode in 100 % Erythrocytenzahlen von 0 - 6 E pro zehn Gesichtsfelder auf. Der errechnete Mittelwert betrug 1,2 E pro zehn Gesichtsfelder. Die nur einmal gezählten Erythrocyten von 10.400 pro ml entsprächen 10 Erythrocyten pro zehn Gesichtsfelder.
32 der 102 Fälle wiesen bei der Gesichtsfelderzählung überhaupt keine Erythrocyten auf. Entsprechend ergab die Kammerzählung Erythrocytenzahlen bis zu 250 E/ml.

3. Laborbefunde

Die Harnuntersuchung auf Eiweiß und Zucker und die pH-Wert-Bestimmung wurden nur bei den 102 gesunden Probanden durchgeführt. Bei 97,1 % der gesamten Proben fiel die Eiweißprobe nagativ und in 2,9 % positiv aus.
98 % waren zuckerfrei, und nur in 2 % konnte eine geringe Zuckerausscheidung nachgewiesen werden.
Der pH-Wert lag bei allen Harnproben zwischen 5 - 7.

III. Diskussion

Den wichtigsten Teil der Laboratoriumsdiagnostik entzündlicher Harnwegserkrankungen, insbesondere der Pyelonephritis, stellt heute die bakteriologische Harnuntersuchung dar. Da eine signifikante Bakteriurie (Ausscheidung größerer Keimmengen pro ml Harn) meist das einzige faßbare Kriterium einer häufig symptomarm verlaufenden chronischen Pyelonephritis ist, kommt der quantitativen Keimdiagnostik eine besondere Rolle zu. Bekannt ist, daß eine signifikante Bakteriurie und Leukocyturie bei nur leichter Proteinurie den sog. klassischen Harnbefund der akuten Pyelonephritis darstellen. Dagegen findet man bei der chronischen Form oft einen völlig normalen Befund der üblichen Harnuntersuchungen. Bei Verwendung quantitativer Methoden entdeckt man nicht selten eine isolierte echte Bakteriurie, fast ebenso häufig eine pathologische Leukocyturie (OLBING, 1967). Daraus ist zu entnehmen, daß die Leukocytenzahl zur Diagnose einer Harnwegsinfektion nur in Verbindung mit einer Bakteriurie herangezogen werden kann.

Um die Relation zwischen Keimzahl und Leukocytenzahl prüfen zu können, haben wir Harnproben von insgesamt 128 Männern untersucht. 106 dieser Personen waren urologisch als gesund anzusehen. Vier davon mußten wegen pathologischer Sedimentbefunde ausgeschieden werden. Bei 22 Probanden lag eine manifeste Harnwegsinfektion vor.

Nach dem Krankheitsgeschehen und der klinischen Symptomatik handelte es sich bei diesen Patienten im Alter von 23 - 68 Jahren um

I. Harnwegsinfekte ohne faßbare Nierenbeteiligung (wie Urethritis, Cystitis und Prostatitis) und

II. Pyelonephritiden.

Die Patienten der ersten Gruppe (10 Fälle) klagten meist über Dysurie, Schmerzen in der Harnröhre, Brennen beim Wasserlassen und Pollakisurie. Drei von ihnen, bei denen außerdem eine Prostatahypertrophie vorlag, klagten weiterhin über Harndrang und Nykturie.

Die Patienten der zweiten Gruppe (12 Fälle) gaben uncharakteristische Beschwerden wie Müdigkeit, Kopfschmerzen und dumpfe Rückenschmerzen an. Bei mehreren bestanden außerdem Dysurie und Pollakisurie sowie Druck- und Klopfempfindlichkeit der Nierenlager, bei drei Fällen subfebrile Temperaturen und in einem einzigen Fall Fieber mit Schüttelfrost und Klopfschmerzhaftigkeit der Nierenlager.

Die untersuchten pathologischen Harnproben wiesen in 91 % Keimzahlen von weit über 10^5 Keimen pro ml Harn auf. Zwei der Fälle (9 %) hatten Keimzahlen von 20.000 und 40.000. Die Untersuchungsreihe aller normalen Harnproben ergab in 99 % Keimzahlen von 10^4 und weniger Keimen pro ml, und nur in einem einzigen Fall fanden sich Keimzahlen von 16.500 K/ml, ohne daß eine Pyurie vorlag. Im Keimzahlbereich zwischen 10^4 und 10^5 lagen also nur 2,3 % der Gesamtfälle (Tab. 2). Das Ergebnis ist dem von HIRSCH u. BLAY (1965)

Tab. 2 Quantitative Leukocytenzahl in Relation zur Keimzahl in den verschiedenen Keimzahlbereichen (124 Fälle)

Leukocytenzahl pro ml Harn	Keimzahl pro ml Harn							
	0 - 1ooo		1ool - 10ooo		10ool - 100ooo		> 100ooo	
	Fallzahl	%	Fallzahl	%	Fallzahl	%	Fallzahl	%
0 - 3ooo	56	62,3	5	45,5	1	33,3	0	0
3ool - 6ooo	24	26,7	4	36,4	0	0	0	0
6ool - 10ooo	10	11,0	2	18,1	0	0	0	0
10ool - 100ooo	0	0	0	0	1	33,3	8	40
> 100ooo	0	0	0	0	1	33,3	12	60
Probandenzahl	90		11		3		20	

und FUCHS u. GUTENSOHN (1967) ermittelten vergleichbar, die in diesem Keimzahlenbereich eine Häufigkeit von 6 % und 0,5 % ihrer Gesamtproben nachweisen konnten. Diesen Zahlbereich 10^4 - 10^5, in dem interessanterweise selten Keimzahlen beobachtet werden, sehen wir als Grenzbereich zwischen sekundärer Verunreinigung und echter Bakteriurie an. Die Aussage KASS' (1956), daß bei entzündlichen Prozessen der ableitenden Harnwege mit großer Regelmäßigkeit mehr als 10^5 Keime pro ml Harn ausgeschieden werden, können wir bestätigen.

In unserer Untersuchungsreihe handelte es sich ausschließlich um gramnegative Bakterien wie Proteus, Escherichia coli, Coliforme Stäbchen und Aerobacter aerogenes. Pseudomonas pyocyanea und Staphylococcus aureus (als einziger grampositiver Keim) wurden jeweils nur einmal isoliert. Proteus und an zweiter Stelle Escherichia coli waren am stärksten vertreten. Bakterien der Gattung Escherichia coli waren nach KOLLWITZ (1968) mit 42 % und nach MABECK (1969) mit sogar 77 % aller isolierten Stämme am stärksten vertreten.

Bezüglich der in letzter Zeit häufig angezweifelten Pathogenität Coagulase-negativer Staphylokokken im Harn konnte MABECK (1969) in Untersuchungsreihen an 193 Frauen mit signifikanter Bakteriurie und Leukocyturie eine Häufigkeit dieser Keime von 14 % verzeichnen. In unserem kleinen pathologischen Krankengut konnten Coagulase-negative Staphylokokken nicht nachgewiesen werden.

Bei den normalen Harnproben fanden wir in 29,5 % Mono- und in 70,5 % Mischkulturen verschiedener Keimarten wie Staphylococcus albus, Sarcine, vergrünende Streptokokken, Enterokokken, Pseudodiphtheriebakterien, Staphylococcus aureus, Escherichia coli und in wenigen Fällen Coliforme Stäbchen und Proteus. Staphylococcus albus war übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren wie LÜDERS (1961), ZAPP (1961), HIRSCH u. BLAY (1965) und KIENITZ (1966) signifikant der häufigste Keim.

Das von ADDIS (1926) angegebene Verfahren zur quantitativen Zellbestimmung im Harn konnte sich im allgemeinen nicht durchsetzen. Das Sammeln des Harns über 12 bzw. 24 Stunden ist umständlich, zeitraubend und aufwendig und führt außerdem während der längeren Sammelzeit zu einer Zerstörung von Formelementen sowie zum Ausfall von Salzen. Die Angabe der Relation Zellzahl pro Zeiteinheit (Tag bzw. Minute) erscheint weiterhin von zweifelhaftem Wert, da nicht bekannt ist, ob die Anzahl von Blutzellen, die pro Zeiteinheit mit dem Harn ausgeschieden werden, konstant ist oder aber dem Harnvolumen proportional im Laufe von 24 Stunden schwankt (zit. n.BROSIG et al., 1965). Wir haben deshalb die Zellzahl pro Volumeneinheit Harn bestimmt, da uns diese Methode einfacher und exakter erschien.

Bezüglich der Leukocytenzählung fanden wir bei allen 102 gesunden Probanden Leukocytenzahlen von 10^4 L/ml und weniger, entsprechend lagen die Keimzahlen in 98 % unter 10^4 K/ml.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam DUKES (zit. n. STANSFELD u. WEBB, 1953), der in tausend untersuchten Harnen von Männern und Frauen Leukocytenzahlen von unter 10^4 L/ml als normal ansah.

Die pathologischen Harnproben, deren Keimzahlen über 10^5 K/ml lagen, wiesen in 100 % Leukocytenzahlen von mehr als 17.000 L/ml Harn auf. Dies entspricht etwa den Ergebnissen von BROD (1967) und MABECK (1969), die bei der echten Bakteriurie in über 90 % hohe Leukocytenzahlen im Harn nachweisen konnten. Bei Gegenüberstellung der Ergebnisse über die Leukocyturie mittels Gesichtsfeldermethode und Kammerzählung mit denen der Keimzählung kommen wir zu folgender Feststellung: Wenn sich weniger als sieben Leukocyten in zehn Gesichtsfeldern finden, liegen die Leukocytenzahlen meist unter 6000 L pro ml und die Keimzahlen unter 10^4 K pro ml. Wenn sich mehr als zehn Leukocyten pro zehn Gesichtsfelder finden, liegen die Leukocytenzahlen meist über 10^4 L pro ml und die Keimzahlen über 10^5 K pro ml. Nach Unterteilung unserer erhobenen Leukocytenwerte im Harn in fünf Gruppen: 0 - 300 L/ml, 3001 - 6000 L/ml, 6001 - 10.000 L/ml, 10.001 - 100.000 L/ml, über 100.000 L/ml und tabellarischer Gegenüberstellung dieser Zahlen zu den entsprechenden Keimzahlen (Tab. 2), haben wir eine Relation zwischen Leukocyturie und Bakteriurie erkenen, insbesondere eine signifikante Häufung hoher Leukocytenzahlen in Relation zum Keimbefall ersehen können. Wir sind also der Meinung, daß sich in der Regel eine Harnwegsinfektion durch das gleichzeitige Bestehen einer Pyurie und einer Bakteriurie manifestiert, daß eine Relation zwischen

beiden besteht und daß bei einer signifikanten Bakteriurie auch eine signifikante Leukocyturie gefunden wird. Wenn der Keimgehalt im Harn unter 10^4 Keimen pro ml liegt, sind in der Regel die Leukocyten im physiologischen Bereich. Allerdings sind zahlreiche mit einer Pyurie einhergehende Erkrankungen bekannt, ohne daß Erreger in den Harnkulturen bei der Routineuntersuchung nachgewiesen werden können - sog. "abakterielle Pyurien". So stellte LÜDERS (1961) fest, daß ein Drittel der Untersuchungsreihen von Kindern mit Durchfallserkrankungen der verschiedensten Äthiologien eine sterile Pyurie aufweisen.

Zur Frage der asymptomatischen Bakteriurie ist festzustellen, daß diese bei Männern höchst selten vorkommt. So fanden wir nur einen einzigen Fall mit einem Keimgehalt von 16.500 K/ml bei Leukocytenzahlen unter 3000 L/ml. Die Asymptomatische Bakteriurie ist in weitem Maße auf Frauen beschränkt; dies erklärt sich durch die Verunreinigung der Vulva und den kurzen Verlauf der Urethra. KASS et al. (1965) und MOU et al. (1962/65) verzeichneten hierfür eine Häufigkeit von 5,8 % und 10 - 19 %, bei Männern dagegen 0,5 % und 0 - 2 % (zit. n. HIRSCH, 1966).

Einen guten und schnellen Überblick über den Keimgehalt im Harn verschafft das gramgefärbte Ausstrichpräparat. Wir konnten in unseren Vergleichsuntersuchungen bei Keimzahlen unter 10^3 K/ml keine Bakterien im Grampräparat nachweisen. Im Grenzbereich zwischen 10^3 - 10^5 begann die Häufigkeitskurve steil anzusteigen; sie erreichte 85 % bei Keimzahlen

über 10^5. Ähnliche Auswertungen sind von HIRSCH u. BLAY (1965) und RUPP (1959) angegeben worden.

Bezüglich des Nitrit-Tests betrug bei den 20 pathologischen Harnproben mit Keimzahlen über 10^5 K/ml die Übereinstimmung positiver Befunde in Relation zur Keimzahl 85 % bei 15 % falsch negativen Ergebnissen. Falsch positive Befunde lagen nicht vor. Auf Grund dessen spricht ein positiver Ausfall der Nitritprobe stets für eine signifikante Bakteriurie; ein Negativer Nitrit-Test schließt dies jedoch nicht aus. Ein entsprechendes Resultat brachten FUCHS u. GUTENSOHN (1967).

Zu erwähnen sei, daß die Übereinstimmung der Ergebnisse des Nitrit-Tests mittels Griess'scher Probe und Nitrit-Streifens 100 % betrug.

Da die Nitrit-Reaktion im Harn durch Escherichia coli gelegentlich nur durch Staphylokokken, Enterokokken, Aerobacter, Protoae und Salmonellen, nie aber durch Gonokokken, Streptokokken oder Tuberkelbakterien erfolgt (LINZENMEIER, 1967), erfährt diese in ihrer diagnostischen Aussagekraft eine gewisse Einschränkung. Jedoch gewinnt der Nitrit-Test neben der Gramfärbung durch seinen Hinweis auf die Keimzahl an Bedeutung als Hilfsprobe bei bakteriologischen Routineuntersuchungen, vor allem aber dient er der diagnostischen Suchprobe zahlreicher unbekannter Fälle von chronischer Pyelonephritis.

IV. Zusammenfassung

Bei 102 nierengesunden männlichen Probanden im Alter von 14 bis 68 Jahren und 22 solchen im Alter von 23 bis 68 Jahren mit klinisch manifester Harnwegsinfektion wurde im frischen Mittelstrahlharn bei Anwendung quantitativer Methoden unter Berücksichtigung der qualitativen Keimanalyse die Relation zwischen Leukocytenzahl und Keimzahl untersucht.
Alle 102 gesunden Versuchspersonen hatten Leukocytenzahlen von unter 10.000 L pro ml Harn (durchschnittlich 3080 L/ml). Entsprechend lagen die Keimzahlen in 98 % unter 10.000 K pro ml Harn (durchschnittlich 617 K/ml). 90 Fälle, deren Leukocytenzahlen bei 6000 L/ml und weniger lagen, wiesen in 90 % (81 Fälle) Keimzahlen von 1000 K pro ml und weniger auf.
Die Keimzahlen der 22 pathologischen Harnproben lagen in 20 Fällen (91 %) bei 100.000 bis einigen Millionen Keimen pro ml, dabei wurden in 100 % Leukocytenzahlen von mehr als 17.000 L pro ml gezählt. Bei den restlichen 2 (9 %), deren Keimzahlen zwischen 10.000 - 100.000 lagen, fanden sich Leukocytenzahlen von einmal über und einmal unter 100.000 L pro ml.
Wenn sich weniger als 7 Leukocyten in zehn Gesichtsfeldern finden, liegen die Leukocytenzahlen meist unter 6.000 L/ml und die Keimzahlen unter 10.000 K/ml. Wenn mehr als 10 Leukocyten pro zehn Gesichtsfelder gezählt werden, finden sich die Leukocytenzahlen über 10.000 L pro ml und die Keimzahlen über 100.000 K pro ml.

Wir stellen also fest, daß sich in der Regel eine Harnwegsinfektion durch das gleichzeitige Bestehen einer Pyurie und einer Bakteriurie manifestiert, daß eine Relation zwischen beiden besteht und daß bei einer signifikanten Bakteriurie eine signifikante Leukocyturie gefunden wird. Wenn der Keimgehalt im Harn unter 10.000 Keimen pro ml liegt, sind in der Regel die Leukocyten im physiologischen Bereich (unter 6000 L/ml).

Literaturverzeichnis

ADDIS, Th. — The number of formed elements in the urinary sediment of normal individuals. J.Clin.Invest. 2, 409-415 (1926)

BOSHELL, B.R. and J.P. SANFORD — A screening method for the evaluation of urinary tract infection in female patients without catheterization. Ann.Intern.Med. 48, 1040-1045 (1958)

BROD, J. — Infektionswege bei Pyelonephritis. In: Pyelonephritis, hsg. von Losse, H., M. Kienitz. Thieme, Stuttgart, 1-9(1967)

BROD, J. — Diskussionsbemerkung. In: Pyelonephritis hsg. von Losse, H., M. Kienitz. Thieme, Stuttgart, 54-59 (1967)

BROD, J. — Diskussion zu den Vorträgen Hirsch, Prát et al., Mössner et al. In: Pyelonephritis, hsg. von Losse, H., M.Kienitz Thieme, Stuttgart, 235-245 (1967)

BROD, J. — Diskussion zum Vortrag Fuchs. In: Pyelonephritis, hsg. von Losse, H., M. Kienitz, Thieme, Stuttgart 294-297(1967)

BROSIG, W., A.A. KOLLWITZ, H. MÜNZNER und B. REISMANN — Untersuchungen zum normalen Harnsediment des Menschen. "Der Urologe" 4, 241-244 (1965)

FUCHS, T. — Prognostische Kriterien der Pyelonephritis. In: Pyelonephritis, hsg. von Losse, H., M. Kienitz. Thieme,Stuttgart 277-286 (1967)

FUCHS, T. — Diskussionsbemerkung. In: Pyelonephritis hsg. von Losse, H., M. Kienitz. Thieme, Stuttgart, 294-297 (1967)

FUCHS, T. und G. GUTENSOHN — Wert und Grenzen des Nitrit-Tests bei der Diagnostik einer Pyelonephritis. Dtsch.med.J., 18, 343-347 (1967)

GLOOR, F.
Morphologie und Pathogenese der Pyelonephritis.
Therapeutische Berichte, Bayer 2, 82-90 (1967)

GOLDBERG, L.M., K.L. KOSTI and L.A. RANTZ
Microflora of the urinary tract examined by voided and aspirated urine culture.
In: Progress in Pyelonephritis, hsg. von Kass, E.H.; Davis, Philadelphia 545-549 (1965)

HENZE, B.
Bakteriologische Urindiagnostik, Vergleich zwischen grobquantitativer Aussage und Keimzählung.
Der Urologe 8, 1o-12 (1969)

HIRSCH, H.A. und E. BLAY
Über quantitative Keimbestimmung bei Harnwegsinfektionen.
Münch.med.Wschr. 107, 384-388 (1965)

HIRSCH, H.A.
Asymptomatische Bakteriurie.
In: Die Pyelonephritis, hsg. von Losse, H., M. Kienitz, Thieme, Stuttgart, 3o1-312 (1966)

HUBMANN, R.
Unspezifische Entzündungen des Urogenitalsystems unter besonderer Berücksichtigung der Pyelonephritisdiagnostik.
Der Urologe 4, 2o-23 (1965)

HUBMANN, R.
Klinik und Differentialdiagnose der Pyelonephritis - Fortschritte und Ausblicke.
Therapeutische Berichte, Bayer 2, 96-114 (1967)

JACKSON, G.G., H.G.GRIEBLE and K.B. KNUDSEN
Urinary findings diagnostic of pyelonephritis.
J.Amer.Med.Ass. 166, 14-17 (1958)

KASS, E.H.
Asymptomatic infections of the urinary tract.
Trans.Assoc.Amer.Physicians 69, 56-64 (1956)

KERP, L., H. MERKER und J. FREY
Über Methodik und diagnostischen Wert eines Zählverfahrens für geformte Harnbestandteile.
Klin.Wschr. 34, 1147-1151 (1956)

KIENITZ, M.
Bakteriologische Grundlagen.
In: Die Pyelonephritis, hsg. von Losse, H., M. Kienitz, Thieme, Stuttgart, 33-43 (1966)

KLEINSCHMIDT, A. Diskussion zum Vortrag Westerboer et al. In: Pyelonephritis, hsg. von Losse, H., M. Kienitz, Thieme, Stuttgart, 249-257 (1967)

KLEINSCHMIDT, A. Diskussion zum Vortrag Fuchs. In: Pyelonephritis, hsg. von Losse, H., M. Kienitz, Thieme, Stuttgart, 294-297 (1967)

KOLLWITZ, A.A. Differentialdiagnose und Therapie der Pyurie. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 57, Heft 10 (1968)

LAMPEN, H. Beitrag zur Diagnostik der Pyelonephritis. Dtsch.med.Wschr. 88, 94-97 (1963)

LINNEWEH, F. Zur Kritik der Harnwegsinfektionen. I. Wesen und Bedeutung der Harnwegsinfektionen. Dtsch.med.Wschr. 82, 369-372 (1957)

LINNEWEH, F. Zur Klinik der Harnwegsinfektionen. II. Neuere Kriterien zur Diagnostik der Harnwegsentzündungen. Dtsch.med.Wschr. 82, 438-442 (1957)

LINZENMEIER, G. Mikrobiologische Harnanalyse - Grundlage einer gezielten antibakteriellen Therapie der Pyelonephritis. Therapeutische Berichte, Bayer 2, 91-94 (1967)

LINZENMEIER, G. Beurteilung der Griess'schen Reaktion. In: Pyelonephritis, hsg. von Losse, H., M. Kienitz, Thieme, Stuttgart, 176-18o (1967)

LÜDERS, D. Die Bedeutung der quantitativen bakteriologischen Urinuntersuchung für die Diagnose von kindlichen Harnwegsinfektionen. Mschr.Kinderheilk. 109, 526-532 (1961)

LÜDERS, D. Vergleich zwischen Gußplattenverfahren undKulturen auf festen Nährböden bezüglich der quantitativen Keimdiagnostik im Urin. Mschr.Kinderheilk. 111, 48-52 (1963)

LÜDERS, D. Semiquantitative Keimdiagnostik im Urin Mschr.Kinderheilk. 114, 14-17 (1966)

MABECK,C.E. Studies in urinary tract infektions. II. urinary tract infektion due to coagulase-negative staphylococci. Acta med.scand.Vol. 186 , 39-45(1969)

McGEACHIE, J.andA.C. KENNEDY — Simplified quantitative methods for bacteriuria and pyuria. J.Clin.Path. 16, 32-38 (1963)

MERRITT, A.D. and J.P. SANFORD — Sterile-voided urine culture: Evaluation in 100 consecutive hospitalized women. J.Lab.Clin.Med. 52, 463-470 (1958)

OLBING, H. — Praktische Probleme bei der Pyelonephritis des Kindes. Therapeutische Berichte, Bayer 2, 128-133 (1967)

PRYLES, C.V. — The diagnosis of urinary tract infection. Pediatrics 26, 441-449 (1960)

REISMANN, B. — Untersuchungen zum normalen Harnsediment des Menschen. Inaug.Diss. Berlin 1964

RUPP, W. — Über die Leukozyten- und Keimausscheidung im Urin gesunder Kinder bei Anwendung quantitativer Methoden. Ärztl.Wschr. 14, 132-134 (1959)

RUPP, W. — Kritik der cytologischen Harndiagnostik. Ärztl.Wschr. 14, 113-116 (1959)

RUPP, W. — Quantitative Untersuchungen der Leukozyten- und Keimausscheidung im Urin bei akuter und chronischer Pyelonephritis imKindesalter. Ärztl.Wschr. 14, 135-138 (1959)

SANFORD, J.P., C.B. FAVOUR, F.H. MAO and J.H. HARRISON — Evaluation of the "positive" urine culture; an approach to the differentiation of significant bacteriuria from contaminants. Amer.J.Med.20, 88-93 (1956)

STANSFELD, J.M. and J.K.G. WEBB — Observations on pyuria in children. Arch.Dis.Childh. 28, 386-391 (1953)

STANSFELD, J.M. — Chronic pyelonephritis in children. Proc.roy.Soc.Med. 47, 631-634 (1954)

VEJLSGAARD, R. — Quantitative bacterial culture of urine (on the limit between contamination and significant bacteriuria). In: Progress in Pyelonephritis, hsg. von Kass, E.H., Davis, Philadelphia, 468-476 (1965)

ZAPP, R., W. RITZERFELD und G.W. FISCHER — Bakteriologische Diagnostik und antibakterielle Behandlung der Harnwegsinfektionen im Kindesalter. Med.Mschr. 15, 22-27 (1961)

Herrn Prof. Dr. W. Brosig danke ich für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. A.A. Kollwitz, möchte ich besonders Dank sagen für die Anregung und das fördernde Interesse, daß er mir entgegen gebracht hat.

Dem Leiter des Medizinaluntersuchungsamtes II, Berlin-Charlottenburg, Herrn Medizinaldirektor Dr. B. Henze, sei für die Zurverfügungstellung eines bakteriologischen Arbeitsplatzes besonders gedankt, ebenso der leitenden Medizinisch-technischen Assistentin, Fräulein J. Müller, die mir bei der technischen Einarbeitung in die Materia behilflich war.

Lebenslauf

Ich, Abdul Rahman Naal, wurde am 25.11.1939 als Sohn des Gerichtsmediziners Dr. A. Badri Naal und seiner Ehefrau Saniha, geb. Sansul, in Aleppo, Syrien geboren. Nach einer fünfjährigen Volksschulzeit, 1946 bis 1952, besuchte ich den naturwissenschaftlichen Zweig des Mamun-Gymnasiums, wo ich 1958 das Abitur ablegte. Im April 1959 begann ich mit dem Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, 1960 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1962 die ärztliche Vorprüfung. Am 3. November 1965 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen ab. Nach zweijähriger Medizinalassistenzeit begann ich im Mai 1968 im Strahleninstitut der Freien Universität Berlin mit meiner Facharztausbildung.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33